

Explore by Document Identifier started at: Wed Nov 3, 2004 at 11:25 AM

Explored by Document Identifier in CAPLUS.

CAPLUS Answers
1 for SU1074094

Copyrights:

CAPLUS: Copyright 2004 ACS (The UK patent material in this product/service is UK Crown copyright and is made available with permission. (C) Crown Copyright. The French (FR) patent material in this product/service is made available from Institut National de la Propriete Industrielle (INPI).)

REGISTRY: Copyright 2004 ACS (Some records contain information from GenBank(R). See also: Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Rapp B.A., Wheeler D.L. Genbank. Nucl. Acids Res. 28(1):15-18 (2000). Property values tagged with IC are from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.)

CASREACT: Copyright 2004 ACS (In addition to reactions indexed by CAS, CASREACT contains reactions derived from the following sources: ZIC/VINITI database (1974-1991) provided by InfoChem, INPI data prior to 1986, and Biotransformations database compiled under the direction of Professor Dr. Klaus Kieslich.)

CHEMLIST, CHEMCATS: Copyright 2004 ACS

Bibliographic Information

Hydrochloride of the 4-benzylpiperazide of 3-methylbenzofuran-2-carbolic acid displaying psychotropic activity. Valdman, A. V.; Kozlovskaya, M. M.; Zagorevskii, V. A.; Zykov, D. A.; Kirsanova, Z. D.; Avdulov, N. A.; Kushnarev, V. V.; Rusakov, D. Yu.; Vasetchenkova, N. I.; et al. (Institute of Pharmacology, Academy of Medical Sciences, U.S.S.R., USSR). U.S.S.R. (1992), CODEN: URXXAF SU 1074094 A1 19920423 Patent written in Russian. Application: SU 82-3479824 19820730. CAN 120:183036 AN 1994:183036 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

Patent Family Information

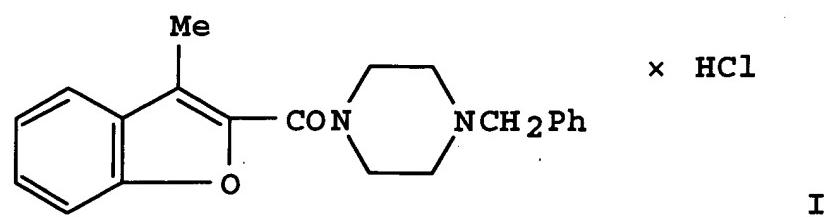
Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
SU 1074094	A1	19920423	SU 1982-3479824	19820730

Priority Application

SU 1982-3479824 19820730

Abstract

The title compd. (I) has psychotropic activity.





СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1074094 A1

(51) 5 C 07 D 405/12, A 61 K 31/34

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

(21) 3479824/04

(22) 30.07.82

(46) 23.04.92. Бюл. № 15

(71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР

(72) А.Р. Вальдман, М.М. Коаловская, В.А. Загоревский, Д.А. Зыков, З.Л. Кирсанова, Н.А. Авдулов, В.В. Кушнарев, Д.Н. Русаков, Н.И. Васетченкова, Т.А. Воронина и В.О. Никурадзе

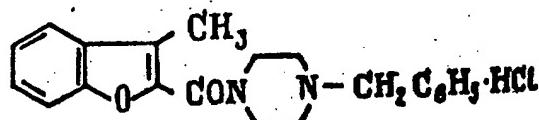
(53) 547.722.03 (088.8)

(56) Машковский Н.Л., Полежаева А.И. Андреева Н.И. Химико-фармацевтический журнал, 1979, № 6, с. 19-29.

2

(54) Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, обладающий психотропной активностью

(57) Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты формулы



обладающий психотропной активностью.

Изобретение относится к новому химическому соединению - гидрохлориду 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, обладающему психотропной активностью.

Указанное свойство предполагает возможность применения этого соединения в медицине.

Известен 4-бензилпиперазид бензофуран-2-карбоновой кислоты (бефуралин), обладающий антидепрессивной активностью.

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Эта цель достигается новой химической структурой формулы I.



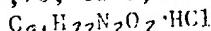
Соединение формулы I получают действием на 3-метилбензофуран-2-карбоновую кислоту хлористым тионилом с последующим удалением избытка хлористого тионила и взаимодействием полученного хлорангидрида 3-метил-бензофуран-2-карбоновой кислоты с N-бензилпиперазином.

Пример. Гидрохлорид 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты.

SU (11) 1074094 A1

Кипятят 3,52 г (0,02 моль) 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 15 мл тионилхлорида в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме, под конец три раза с добавлением абсолютного бензола. Остаток растворяют в 50 мл абсолютного бензола, к полученному раствору при перемешивании и охлаждении (температура бани от 0 до 2°C) прибавляют по каплям в течение 3-5 мин 3,52 г (0,02 моль) N-бензилпиперазина в 10 мл абсолютного бензола и смесь оставляют при комнатной температуре на ~16 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным бензолом, получают 6,89 г (93,1%) гидрохлорида 4-бензилпиперазида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, т.пл. 230-231°C (разл., абсолютный спирт).

Найдено, %: С 68,11; Н 6,25;
N 7,76; Cl 9,40.



Вычислено, %: С 68,00; Н 6,26;
N 7,56; Cl 9,56.

R = 0,75 (ТСХ на пластинках DC-Alufolien AlzO₃ 150 F 254 neutral, тип "T", метанол).

Фармакологические исследования проводились в опытах на беспородных кошках (самцы, весом 2,5-3,5 кг), белых мышах (18-20 г) и белых крысах (самцы, 200-250 г). Исследуемое вещество вводили энтерально однократно за 60 мин до начала опыта и повторно два раза в сутки в течение 4-15 сут.

Исследования показали, что гидрохлорид 4-бензилпиперазида 4-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты обладает отчетливым психотропным действием.

При изучении действия вещества по методу Персолта, используемому для выявления психоактивирующего эффекта, показано, что время иммобилизации (отказ от деятельности) мышей, помещенных в цилиндр с водой, сокращается на фоне оптимальных доз вещества в 4-5 раз (табл.1). По данному тесту активирующее действие вещества в два раза превышает эффект имипрамина (эталонный антидепрессант) проявляется в дозах, в 10 раз меньших по сравнению с бефуралином (антидепрессант, аналог по химическому строению) и в значительно большем

диапазоне доз (2,5-25 мг/кг) по сравнению с имипрамином и бефуралином. При хроническом введении (20 сут, по 5 мг/кг два раза в день) психоактивирующее действие вещества, выявляемое по тесту Персолта, сохранилось. Время иммобилизации сокращалось на 62%, что превосходило эффект бефуралина (сокращение времени иммобилизации на 45%).

На модели депрессии поведения избегания электроболевого раздражения по тесту Анисмана вещество показало высокую антидепрессивную активность при хроническом введении (10 сут, по 5 мг/кг два раза в день). Латенция реакции избегания сократилась в 1,5 раза, что несколько превышало эффект бефуралина (сокращение латентного периода в 1,6 раза).

На модели депрессии эмоционально-поведенческой активности у кошек, вызванной введением резерпина 0,1 мг/кг подкожно (оценка психофизиологических составляющих эмоционального поведения производилась по комплексному методу с учетом зоосоциальных отношений в группе животных, использовалась унифицированная форма учета проявлений эмоционального поведения по пятибалльной системе) показана высокая активность вещества как антидепрессанта. Введение вещества в дозах 5-10 мг/кг в течении 2 сут (2 раза в день) полностью устраняло глубокую депрессию эмоционального поведения. Восстанавливалась мотивационная деятельность, реакции, связанные с достижением "цели" (пиши, мыши, выхода и др.). В меньшей степени устранялось психомоторное торможение.

Введение вещества кошкам (5 и 15 мг/кг) до резерпина (за 1,5-2 ч) предупреждает развитие депрессии эмоционального поведения.

В отличие от трициклических антидепрессантов (дезметилимипрамин, хлортимипрамин) вещество, оказывая антидепрессивное действие, не вызывает агрессивности, не усиливает конфликтность взаимодействия животных в группе. Соотношение страха и напряженности ослабляется (в дозах 5-15 мг/кг).

В опытах на мышах установлено, что соединение формулы I в дозе 25 мг/кг незначительно ослабляет

действие тетрабеназина (по тесту гипотермии) и незначительно ослабляет действие галоперидола (по антикаталептогенному эффекту) (табл.1). Даные свидетельствуют об умеренном центральном влиянии вещества на до-памин и серотонинергические системы, измененные введением тест-веществ.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эмоцио- и психотропной активности соединения формулы I. Важно, что психоактивирующее действие проявляется при введении данного соединения животным, находящимся в состоянии угнетения и депрессии (модулируемое психопатологическое состояние).

Поведение нормальных (интактных) животных мало изменяется на фоне тех же доз нового вещества, что свидетельствует об отсутствии выраженных побочных психотропных эффектов. LD₅₀ составляет 410-450 мг/кг. Как видно из данных табл.2, поведение нормальных животных в "открытом поле" на фоне соединения формулы I меняется незначительно, тогда как на фоне эталонного (бифуралин) угнетается. В дозах 25 и 50 мг/кг заявляемое вещество проявляет некоторое активирующее действие (увеличение числа актов груминга, вертикальной активности), тогда как бифуралин проявляет общеседативное действие.

Выявление нейрохимической направленности действия соединения формулы I было выполнено с использованием метода фармакологического анализа. Изучалось влияние вещества на накопление нейромедиаторов (норадреналина, допамина, серотонина) грубой синаптосомальной фракции мозга крыс и связывание вещества с модельными фосфолипидными мембранными (табл.3 и табл.4).

Для определения мембранотропности соединения оценивали его сродство к модельным фосфолипидным бислойным мембранным. Оценку осуществляли по изменению флуоресцентного зонда 1,8-АНО через 5 мин после добавления вещества на спектрофотофлуориметре с возбуждением флуоресценции при 360 нм и регистрации при 480 нм. Показано, что соединение формулы I

связывается с модельными фосфолипидными мембранными ($K_c = 0,61 \text{ мкМ}^{-1}$; $K_b^{\text{Ngg}} = 18,2 \text{ мкМ}^{-1}$; $\Delta F/\Delta C = 0,25 \text{ мкМ}^{-1}$). Суммарное сродство к этим мембранным по сравнению с бифуралином и имипрамином больше (табл.3)

При изучении влияния вещества по синаптосомальный транспорт нейромедиаторов мозга крыс установлено, что заявляемое вещество в используемых концентрациях в большей степени уменьшает накопление допамина, чем норадреналина и более всего серотонина. По влиянию на захват норадреналина и серотонина по активности близок к имипрамину, а по влиянию на захват допамина превосходит его в 1,5 раза. Бифуралин незначительно снижает накопление только норадреналина в данной концентрации. На серотонин и допамин практически не влияет в концентрации 50 мкМ.

В сравнении с известным и широко применяемым в психиатрии препаратом имипрамином (иминазин) соединение формулы I обладает более выраженным антидепрессивным действием на модели депрессии эмоционального поведения у кошек, вызванной введением резерпина. Восстанавливая мотивационную целенаправленную деятельность препарат не повышает агрессивности, не расширяет спектр проявлений отрицательных эмоций, что может наблюдаться при введении трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминооксидазы. С увеличением дозы вещество оказывает легкое седативное и анксиолитическое, транквилизирующее действие, что расширяет сферу показаний для его применения (при эмоциональном напряжении, страхе). Вещество оказывает меньший эффект на ориентированно-исследовательское поведение по сравнению с бифуралином, имеет менее выраженные проявления неврологического дефицита, малую токсичность. Терапевтическая широта значительно поражена по сравнению с имипрамином и бифуралином. Подобно имипрамину, вещество ингибирует захват допамина и мало влияет на захват норадреналина в отличие от имипрамина. Захват серотонина изменяется также в меньшей степени.

Таблица 1

Показатель	Соединение формулы I		Бефуралин	
	доза, мг/кг	эффект	доза, мг/кг	эффект
Психостимулирующее действие по методу Персолта	2,5 5,0 25	37±19 39±8 55±10	2,5 50 100	125±16 127±12 93±5
Антагонизм с тетрабеназином (40 мг/кг) по гипотермическому эффекту (регистрация через 4 ч)	10 25 50	31,0±1,3 35,1±1,3 34,0±1,0	10 10 50	36,6±0,7 35,7±1,3 36,4±0,7
		Контроль (физиологический раствор)		
		33,1±1,0		33,1±1,0
Антагонизм с галоперидолом по антикаталептогенному эффекту (регистрация через 60 мин), % (за 100% принята длительность каталепсии 60 с)	10 25 40	44±9 38±2 104±17	10 25 50	27±6 22±5 35±0,7

Таблица 2

Испытуемое соединение	Доза мг/кг	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Количество обследованных отверстий	Груминг
Контроль		100±27	100±29	100±26	100±31
Бефуралин	10	220±59	80±28	178±46	96±30
	25	97±26	54±15	61±16	33±10
	50	138±37	150±43	76±20	-
Соединение формулы I	10	60±16	150±43	55±14	280±27
	25	98±26	101±43	144±37	169±52
	50	84±23	192±56	65±17	300±93

Примечание. За 100% принимали 80,2±22 пересеченных квадратов, 5,2±1,5 стоек, 12,8±3,3 обследуемых отверстий и 0,6±0,2 актов груминга за 3 мин.

Таблица 3

Испытуемое соединение	Концентрация (мкМ)	Захват, % от контроля		
		норадреналин	дофамин	серотонин
Контроль	-	100±0	100±9	100±9
Соединение формулы I	50	60±7	43±5	37±4
Имипрамин	50	57±6	69±7	31±2

Таблица 4

Испытуемое соединение	Константа связывания Kс, мкМ ⁻¹	Kс·N _{yyg} мкМ ⁻¹	Изменение флуоресценции ΔF/ΔC мкМ
Соединение формулы I	0,61	18,2	0,25
Имипрамин	0,137	9,1	0,5

* N_{yyg} - удельное число центров связывания.

Редактор Т. Шарганова

Составитель Т. Ульбина
Техред М. Моргентал

Корректор И. Эрдейи

Заказ 2310

Тираж

Подписьное

РЧИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101